

## NUEVOS INMUNOSUPRESORES

DR. FERNANDO GONZÁLEZ FUENZALIDA

Profesor titular, Facultad de Medicina Universidad de Chile

Jefe Sección de Nefrología, Hospital del Salvador

## NEW IMMUNOSUPPRESSANTS

### Abstract

The history of transplantation begins with the legend of St. Cosmas and St. Damian, who in the year 300 performed the first leg transplant on a deacon of Rome. However, it was not until 1953 that the first successful transplant in humans between twins was performed. From then on, advances in the knowledge of the immune response were fundamental to the development of transplant medicine, in particular the understanding of HLA systems and the immune response to foreign organs. Graft rejection occurs when the immune system detects an organ as “foreign,” generating a series of cellular and molecular responses aimed at eliminating it. Immunosuppressive treatment is key to preventing rejection, but it also increases the risk of infections and cancers. Over the decades, immunosuppressants have improved, moving from steroids and azathioprine to cyclosporine, tacrolimus, and others. Treatment is organized into an induction phase and a maintenance phase. The most recent advance includes costimulation blockers, which modulate lymphocyte activation. In addition, xenotransplantation, which involves transplanting organs from genetically modified animals, has shown progress, such as pig kidney and heart transplants in 2022, although with limitations. Despite these advances, transplant rejection remains a problem. The main cause of immunological graft loss is non-adherence to immunosuppressive medication, which can account for up to 64% of cases. In addition, physicians sometimes inappropriately adjust immunosuppression. Therefore, although new drugs and techniques are promising, the success of transplants also depends on proper management of immunosuppression and adherence to treatments.

**Keywords:** Humans; Immunosuppressive Agents; Tacromilus; cyclosporine; Graft rejection; Transplantation, heterologous; Lymphocyte activation; Immunossuppression Therapy.

### Resumen

La historia del trasplante comienza con la leyenda de San Cosme y San Damián, quienes en el año 300 realizaron el primer trasplante de pierna a un diácono de Roma. Sin embargo, no fue

sino hasta 1953 que se realizó el primer trasplante exitoso en humanos entre gemelos. A partir de ahí, los avances en el conocimiento de la respuesta inmune fueron fundamentales para el desarrollo de la medicina de trasplantes, en particular la comprensión de los sistemas HLA y la respuesta inmune frente a órganos extraños. El rechazo de un injerto ocurre cuando el sistema inmunológico detecta un órgano como "extraño", lo que genera una serie de respuestas celulares y moleculares destinadas a eliminarlo. El tratamiento inmunosupresor es clave para prevenir el rechazo, pero también aumenta el riesgo de infecciones y cánceres. A lo largo de las décadas, los inmunosupresores han mejorado, pasando de esteroides y azatioprina a ciclosporina, tacrolimus y otros. El tratamiento se organiza en una fase de inducción y una de mantenimiento. El avance más reciente incluye bloqueadores de la coestimulación, que modulan la activación de los linfocitos. Además, la xenotransplatación, que implica el trasplante de órganos de animales genéticamente modificados, ha mostrado avances, como en el caso de los trasplantes de riñones y corazones de cerdo en 2022, aunque con limitaciones. A pesar de estos avances, el rechazo de los trasplantes sigue siendo un problema. La principal causa de pérdida de injertos inmunológicos es la falta de adherencia a la medicación inmunosupresora, que puede representar hasta el 64% de los casos. Además, los médicos a veces ajustan inapropiadamente la inmunosupresión. Por lo tanto, aunque los nuevos fármacos y técnicas son prometedores, el éxito de los trasplantes también depende de una gestión adecuada de la inmunosupresión y la adherencia a los tratamientos.

**Palabras clave:** Seres humanos; Agentes inmunosupresores; Tacrolimus; ciclosporina; rechazo del injerto; Trasplante, heterólogo; Activación de linfocitos; Terapia inmunosupresora.

Toda la historia del trasplante (Tx) inicia con San Cosme y San Damián, quienes realizaron el primer Tx en una pierna a Justiniano, Diácono de la Basílica de los Santos en Roma, que estaba al borde de la muerte debido a isquemia en una de sus piernas, posiblemente, a causa un cuadro de ergotismo. Ellos amputaron la pierna enferma del diácono y trasplantaron la de un moro recién fallecido; según la leyenda, la unieron con un ungüento al diácono enfermo<sup>(1)</sup>.

Esto fue en el año 300. Pasaron 16 siglos antes del primer Tx exitoso en humanos, cuando el 23-12-1953 Murray y Merrill, de la Universidad de Harvard, trasplantan un enfermo urémico terminal con el riñón de su hermano gemelo<sup>(2)</sup>.

Más adelante se hizo un segundo Tx entre dos gemelas, pero la donante tenía nueve años, planteando un tremendo tema ético; no obstante, 50 o 60 años más tarde, las dos hermanas, ya abuelas, siguen ambas sanas.

Pero el resto de los mortales somos completamente distintos y los primeros grandes avances fueron en la medida que conocimos los determinantes de la respuesta inmune, inicialmente en rata con el sistema H2 y más adelante con el sistema análogo en seres humanos del HLA.

Como consecuencia de estos avances aparecen las listas de espera. Cada vez que un producto o un servicio es mucho mejor que su predecesor aumenta la demanda

de manera sustancial. En el ámbito del trasplante esto ha ocurrido en todos los países y en Chile, como mencionó el doctor Morales, hay aproximadamente 250 donantes de Tx fallecidos al año, pero con 2.000 personas en listas de espera. Si duplicáramos nuestra tasa de donación no van a mejorar las cosas. ¿Por qué? Porque va a haber más demanda aún.

Sin duda la otra barrera para los Tx es la respuesta inmune ante un órgano extraño y el cómo modularla es el gran desafío.

### **¿EN QUÉ CONSISTE LA RESPUESTA INMUNE?<sup>(3)</sup>**

Es una serie de respuestas concatenadas en las cuales sustancias extrañas, antígenos, que ingresan al organismo son reconocidas como “no propios” por los linfocitos. Ellos, al reconocer ese extraño, hacen una serie de modificaciones de su comportamiento biológico que los programan para eliminar esa sustancia extraña. Gracias a esto han sobrevivido todas las especies de las infecciones por bacterias, virus y también de alguna manera a la aparición de tumores.

### **¿CUÁL ES EL PROBLEMA A RESOLVER PARA QUE UN ÓRGANO EXTRAÑO SEA ACEPTADO COMO PROPIO?**

El sistema HLA, el sistema de histocompatibilidad en humanos, está en el brazo corto del cromosoma 6 y tiene un enorme polimorfismo, tanto que, si hacemos todas las combinatorias posibles, la probabilidad de existencia de dos seres idénticos en su HLA es cercana a cero, lo que se traduce en que sean incompatibles.

Por lo tanto, se debe diseñar algún mecanismo para que el receptor se parezca al potencial donante, extraído aleatoriamente de un donante fallecido. Cuando el potencial donante es un pariente cercano aumenta la probabilidad de tener similitudes, pero aun así va a estar lejos de tener un donante idéntico.

Para el desarrollo de la respuesta inmune se necesita la interacción entre una célula que presenta este antígeno, célula presentadora, que es de la línea monocítico macrofágica, con estas células inmunes que son los linfocitos T (LT).

La célula presentadora de antígenos presenta esta sustancia rara, que un péptido de 15 aminoácidos (AA) al LT, quien analiza AA a AA, reconociendo que no son idénticos a los propios (“señal uno” o de reconocimiento).

En paralelo con lo anterior hay un proceso de coestimulación, que “confirma” que ese reconocimiento fue correcto y real y que merece la respuesta correspondiente.

Y, finalmente, una segunda “co-co-estimulación”, como la llamo yo, que es una reconfirmación, en buenas cuentas, de que el antígeno es extraño y que merece ser

eliminado y que lo anterior es del todo seguro porque la consecuencia de una respuesta inmune impropia puede ser catastrófica. A la coestimulación se la llama "señal dos" y tras estas dos señales sigue una "señal tres" que amplifica la respuesta inmune de tal forma que a partir de un linfocito individual que reconoce específicamente al antígeno se llega, después, a una pléyade de linfocitos, ahora activados, que aumentan la transcripción génica de varias citokinas: Interleukina 2 y 4, factor de crecimiento de células T, Interferón y Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . Algunos de estos mediadores estimulan la formación de linfocitos y otros son citotóxicos, pero al final el organismo dispondrá de un ejército de linfocitos programados indefectiblemente para eliminar ese antígeno o conjunto de ellos.

Conocer esta cascada de eventos hace posible crear fármacos para interferir con cada una de estas señales. Si usamos drogas que actúen en distintos puntos de la respuesta inmune, obtendremos mejores resultados que con monoterapia.

Pero, ¿cuál es el problema? Que, a mayor inmunosupresión, menos rechazo del injerto, pero más infecciones y más tumores. Por lo tanto, la parte principal del tratamiento inmunosupresor es lograr el equilibrio entre calidad, ausencia de rechazo y seguridad, manifestada como ausencia de infecciones y de tumores.

En los últimos 50-60 años hemos transitado desde los esteroides y azathioprina, hasta la ciclosporina a inicios de los 80', el tacrolimus, a mediados de los 90', y medicamentos más nuevos bloqueadores del mTOR, como el sirolimus y sus derivados, que aparecen a fines del siglo pasado<sup>(4)</sup>. Los inmunosupresores anteriores son de uso por vía oral y son complementados por otros inyectables de origen biológico con acciones muy específicas, como son los anticuerpos poli- o monoclonales dirigidos contra el receptor de antígenos del LT de los receptores de coestimulación u otros anti linfocitos B, para interferir la inmunidad humoral.

Otro nuevo inmunosupresor, el Belatacept, interfiere en la coestimulación<sup>(5)</sup>.

## ¿CÓMO SE ARMA UN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR?

Al igual que los tratamientos oncológicos, con un tratamiento de "inducción" y otro de "mantenimiento" o de consolidación.

### Inducción

Dos opciones, la primera bloqueando la "señal uno" y, la segunda, interfiriendo con la "señal tres". La Timoglobulina es la más usada para bloquear la "señal uno", y el basiliximab para la "señal tres".

## Mantención

Se basa, principalmente, en un inhibidor de la calcineurina: ciclosporina o tacrolimus, que cambiaron la historia del Tx respecto del rechazo precoz, tanto que, tras la aparición de ciclosporina, la sobrevida del injerto aumentó de 64% a 80% a cinco años<sup>(6)</sup>, asociados a un segundo inmunosupresor con acción anti proliferativa contra linfocitos, como la azathioprina en los años 60 y ahora el Micofenolato de Mofetil o Sódico. Este esquema genérico de inmunosupresión es aplicable para todos los trasplantes de órganos sólidos, es decir, una inducción de mayor o menor potencia asociada a un tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de calcineurina, habitualmente tacrolimus, y acompañado de un anti proliferativo, habitualmente micofenolato de mofetil, más dosis variables de esteroides.

## ¿QUÉ HA PASADO DESPUÉS DE ESTO?

A inicios de este siglo, aparecen dos tipos de medicamentos, el Belatacept y Abatacept, ambos bloqueadores de la coestimulación (CD80-86), el primero usado en trasplante y el segundo en enfermedades reumatológicas. Aparece, además, el Iscalimab, anticuerpo monoclonal anti CD 40<sup>(7,8)</sup>, y que también interfiere en este mismo paso de activación linfocitaria.

Otra línea de desarrollo de la trasplantología, ante la falta de donantes, es el Xenotrasplante, que usa riñones de otras especies manipulados genéticamente durante su desarrollo embrionario, para evitar rechazo hiperagudo y eliminar antígenos fuertemente productores de anticuerpos en el receptor. Para esto, se criaron cerdos con un gen *knock-out* del alfa-1,3-galactosiltransferasa y con tejido tímico autólogo subcapsular. En el año 2022 se publican los resultados del trasplante de estos riñones a dos receptores en muerte cerebral y no hubo rechazo<sup>(9)</sup>.

El año 2022 se publica un Xenotrasplante de corazón de cerdo, manipulado genéticamente como se señaló más arriba y bloqueo de la coestimulación con otro, el Abiprubart, otro anticuerpo anti CD 40<sup>(10)</sup>.

## ¿CUÁL FUE EL RESULTADO?

Le fue bien en el sentido de que no hubo rechazo, que era lo que se buscaba. Lamentablemente, el paciente falleció por complicaciones propias de su patología de base. Pero de una u otra forma, el paciente que recibió el trasplante cardíaco en este caso no tuvo el rechazo que era el estándar de lo que ocurría años antes con los modelos experimentales.

Por lo tanto, el movimiento del tratamiento inmunosupresor en trasplante de órganos sólidos es explorar la utilidad y la seguridad relativa de estos nuevos inmunosupresores

bloqueadores de las vías de coestimulación (CD80-86, CD40-CD40L), ya que esta opción terapéutica ha resultado promisorio al evitar el rechazo agudo de los xenotrasplantes descritos.

### **¿POR QUÉ LOS ÓRGANOS SE TERMINAN PERDIENDO? Y, PRINCIPALMENTE, ¿POR QUÉ SE PIERDEN TAL COMO PREDICE LA LEY DE PARETO?**

En un 80% de las consecuencias provienen de un 20% de causas<sup>(11)</sup>.

Esta pérdida de injertos por causa inmunológica, tal como mostró el Dr. Morales es, parcialmente, explicada por un 64% de no adherencia a las drogas inmunosupresoras, pero a esa cifra falta agregar el problema que los médicos reducimos la inmunosupresión, porque "todos somos artistas", cuál más, cuál menos. Por tanto, más importante que tener nuevos inmunosupresores es usar bien los que tenemos. Es cierto que hay que seguir buscando los anti coestimulación, eso no hay duda alguna, pero ellos no nos van a solucionar el problema a menos que todos estemos alineados de que una correcta y sabia reducción de la respuesta inmune, lo cual es central para el éxito de los trasplantes de órganos sólido.

### **REFERENCIAS**

1. Palafox D, Rodríguez Romo R, Valdés Corona LF, Oropeza JR. El milagro de San Cosme y San Damián. El comienzo del trasplante de tejido compuesto. *Reseña histórica. Cir Plást.* 2011;21(2):111-4.
2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160:277-282.
3. Chandran S, Vincenti FG. Immunosuppression in Transplantation. En: Gilbert SJ, Weiner DE, Bombardieri AS, Perazella MA, Tonelli M, Editores, National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, USA: Elsevier 2018;589-98.
4. Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, Stevens KI. Immunosuppression Therapy in Kidney Transplantation. *Urol Clin North Am.* 2022;49(2):345-360.
5. Perez CP, Patel N, Mardis CR, Meadows HB, Taber DJ, Pilch NA. Belatacept in Solid Organ Transplant: Review of Current Literature Across Transplant Types. *Transplantation.* 2018;102(9):1440-1452.
6. Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.* 1983;309(14):809-15.
7. Esposito P, Grosjean F, Rampino T, Libetta C, Gregorini M, Fasoli G, et al. Costimulatory pathways in kidney transplantation: pathogenetic role, clinical significance and new therapeutic opportunities. *Int Rev Immunol.* 2014;33(3):212-33.
8. Gomez Mancilla B, Meriggioli MN, Genge A, Roubenoff R, Espié P, Dupuy C, et al. Efficacy and safety of iscalimab, a novel anti-CD40 monoclonal antibody, in moderate-to-severe myasthenia gravis: A phase 2 randomized study. *J Clin Neurosci.* 2024;119:76-84.

9. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1889-1898.
10. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;387(1):35-44.
11. Gonzalez FM, Cohens FG. Predicting outcomes after kidney transplantation: Can Pareto's rules help us to do so? *World J Transplant.* 2024;14(1):90149.